

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



PCT

(43) Date de la publication internationale
1 juin 2006 (01.06.2006)

(10) Numéro de publication internationale

WO 2006/056712 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/050969

(22) Date de dépôt international :
21 novembre 2005 (21.11.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0412428 23 novembre 2004 (23.11.2004) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 avenue du
Docteur Georges Lévy, F-69200 VENISSIEUX (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : SOULA,
Gérard [FR/FR]; 33 rue Nungesser, F-69330 MEYZIEU
(FR). DARGELAS, Frédéric [FR/FR]; 15 rue des Perdrix,
F-33600 PESSAC (FR).

(74) Mandataires : CABINET PLASSERAUD etc.; 65/67 rue
de la Victoire, F-75440 PARIS CEDEX 09 (FR).

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: SOLID, ORAL DRUG FORM WHICH HAS BEEN DESIGNED TO PREVENT MISUSE

(54) Titre : FORME MEDICAMENTEUSE ORALE, SOLIDE ET CONCUE POUR EVITER LE MESUSAGE

(57) Abstract: The invention relates to the field of solid medicaments that are intended for the oral administration of active ingredients. The aim of the invention is to prevent the improper use of solid, oral medicaments for any user other than the therapeutic use(s) officially approved by the appropriate public health authorities. More specifically, the invention relates to a solid, oral drug form which is characterised in that it comprises: A) at least one caking agent; and B) at least one viscosifying agent, such as to prevent the misuse thereof.

(57) Abrégé : Le domaine de la présente invention est celui des médicaments solides destinés à une administration par voie orale de principes actifs. Le but visé par la présente invention est de prévenir le détournement des médicaments solides oraux, pour tout autre usage que l'usage ou les usages thérapeutiques officiellement approuvés par les autorités de santé publique compétentes. L'invention concerne une forme médicamenteuse orale et solide, caractérisée en ce qu'elle comprend: A) au moins un agent mottant, et B) au moins un agent viscosifiant; de manière à éviter le mésusage.

WO 2006/056712 A1

FORME MEDICAMENTEUSE ORALE, SOLIDE ET CONCUE POUR EVITER
LE MESUSAGE.

5 Domaine de l'invention

Le domaine de la présente invention est celui des médicaments solides destinés à une administration par voie orale de principes actifs.

Les principes actifs considérés (PA) sont des PA pharmaceutiques, et notamment ceux classés dans la catégorie des produits stupéfiants. Ces 10 derniers sont ceux dont l'abus peut donner lieu à des conduites toxicomaniaques.

Au sens du présent exposé, l'expression "PA", désigne aussi bien un seul principe actif, qu'un mélange de plusieurs principes actifs.

Le but visé par la présente invention est de prévenir le détournement des 15 médicaments solides oraux, pour tout autre usage que l'usage ou les usages thérapeutiques officiellement approuvés par les autorités de santé publique compétentes. En d'autres termes, il s'agit d'éviter le mésusage volontaire ou involontaire des médicaments solides oraux.

20

Position du Problème

Le mésusage se rencontre principalement dans les cas suivants:

- a. comportement addictif (toxicomanie, dopage),
- b. comportement criminel (asservissement chimique).
- 25 c. utilisation d'un médicament de façon non conforme aux recommandations médicales (posologie), par mégarde ou du fait d'invalidités affectant le patient,
- d. automédication.

30 Dans le cas a. (voire b.), les personnes ayant l'intention de faire un mésusage du médicament solide, oral, vont généralement s'employer à le mettre soit sous une forme pulvérulente pouvant être inhalée, soit sous une forme liquide injectable à l'aide d'une seringue.

La transformation solide/poudre à priser s'effectue par broyage.

35 L'obtention d'une forme liquide injectable à partir d'un médicament oral solide, passe par une étape d'extraction aqueuse ou alcoolique du PA visé. Cette extraction peut être précédée d'un broyage.

Les modes d'administration par inhalation ou par injection, conviennent particulièrement bien aux toxicomanes car ce sont des modes qui permettent d'accentuer les effets du PA et qui favorisent son absorption dans l'organisme sur des temps courts. Lorsque cette poudre est aspirée 5 par le nez ou dissoute dans de l'eau et injectée, les effets recherchés, dopants ou euphorisants, du PA, se manifestent très rapidement et de manière exacerbée.

Le mésusage de médicaments oraux solides peut également être observé lorsque le médicament est mastiqué avant d'être avaler, au lieu d'être 10 avaler rapidement conformément à la posologie. Cela est particulièrement observé dans le cas des formes médicamenteuses à libération prolongée où la dose de principe actif par présentation galénique (comprimé, gélule) peut être relativement élevée par rapport à des produits classiques à libération immédiate. En effet, un médicament à libération prolongée de PA contient 15 une dose supérieure de PA car il doit couvrir les besoins sur une période plus longue (ex : administration d'une même quantité de principe actif en une seule prise par jour au lieu de plusieurs). Le fait de croquer ou de broyer le médicament et de l'avaler ne garantit plus la libération contrôlée initiale et permet ainsi une administration massive de PA provoquant les 20 effets dopants ou euphorisants recherchés.

Les risques liés aux comportements addictifs (a.) et criminels (b.) et à l'automédication (d.), sont évidents. On rappellera que le mésusage de médicaments par injection est aggravant: les excipients peuvent être responsables de nécroses locales des tissus, d'infections, de troubles 25 respiratoires et cardiaques.

S'agissant des déviations (c.) de l'usage d'un médicament liés à l'inattention et/ou à des invalidités du patient, elles peuvent aussi avoir des conséquences sérieuses. Par exemple, la mastication avant déglutition de formes à libération modifiée de PA, transforment le médicament en une 30 forme à libération immédiate. Ainsi, au mieux le médicament est inefficace après un temps très court, et au pire il devient toxique.

Il existe donc clairement un grave problème de santé publique lié au mésusage des médicaments, et en particulier des médicaments oraux 35 solides.

Ce phénomène en croissance inquiète de plus en plus les autorités sanitaires qui multiplient les appels au développement de formes médicamenteuses permettant la prévention du détournement.

Art antérieur

A la connaissance de la demanderesse, les seules tentatives de réponse à ce problème ont consisté à adjoindre aux médicaments concernés, des 5 composés chimiquement actifs contre le mésusage.

Cette solution présente des dangers certains pour les utilisateurs, y compris pour un emploi dans les conditions approuvées. De surcroît, les combinaisons de PA et d'autres composés actifs sont délicates à maîtriser et sont accueillies avec méfiance par les autorités de santé publiques 10 chargées de délivrer les autorisations de mise sur le marché.

L'US-A-2003/0068371 décrit une formulation pharmaceutique orale comprenant un PA opiacé, un antagoniste de ce PA et un agent gélifiant (e.g. gomme xanthane). L'agent gélifiant est présenté comme conférant à la 15 formulation une viscosité telle qu'elle ne puisse pas être administrable par voie nasale et parentérale. La présence de cet antagoniste est un inconvénient majeur, au regard des risques médicaux éventuellement encourus par les utilisateurs. En outre, cette forme pharmaceutique peut être mise sous forme pulvérulente et, par conséquent peut être l'objet d'un 20 mésusage par voie nasale.

Objectifs de l'invention

25 Dans ces circonstances, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de combler les lacunes de l'art antérieur.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, dont le mésusage sera rendu très difficile voire 30 impossible, notamment pour les cas (a.)(b.)(c.)(d.) susévoqués, et ce sans recourir à des substances autres que le PA, pouvant être pharmaceutiquement actives et donc dangereuses pour les utilisateurs .

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau 35 médicament solide oral, permettant d'éviter le détournement frauduleux des propriétés du PA qu'il contient, en empêchant toute transformation du médicament donnant accès à des prises par les voies orales, nasales et/ou injectables (intra-veineuse, sous-cutanée, intra-musculaire, ...) hors du

cadre thérapeutique. Ce faisant les risques associés à ces dérives seraient prévenus ou à tout le moins fortement réduits.

5 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, tout en garantissant pour le patient normalement suivi, une qualité de traitement, en particulier une dose, conformes à ses besoins.

10 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, sans affecter les propriétés pharmacologiques du médicament, et sans faire courir de risques supplémentaires au patient utilisant normalement le médicament et enfin sans nuire au confort de ce dernier lors de l'administration.

15 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, qui soit simple à obtenir et qui ne grève pas son coût de revient.

20 Description succincte de l'invention

Pour atteindre ces objectifs, les inventeurs ont eu le mérite de reformuler le problème à résoudre, en le posant non plus en termes chimiques, mais plutôt en termes physico-chimiques. Cette nouvelle approche leur a permis 25 de découvrir, de manière surprenante et inattendue, qu'il convient de faire intervenir, dans le médicament dont on cherche à empêcher le mésusage, une combinaison d'agents dont le mode d'action est physico-chimique et qui ont vocation à contrarier, voire à rendre impossible, tout acte volontaire ou non de mésusage.

30 C'est ainsi que l'invention concerne, à titre principal, une forme médicamenteuse orale et solide, caractérisée en ce qu'elle comprend:

A) au moins un agent mottant,
et

35 B) au moins un agent viscosifiant;
de manière à éviter le mésusage.

La forme médicamenteuse selon l'invention résout le problème posé et satisfait aux objectifs fixés, de façon efficace, simple et économique, à l'aide de moyens physico-chimiques. Ces derniers sont totalement inoffensifs pour l'utilisateur normal. Ce sont des composés 5 pharmacologiquement neutres (inertes), approuvés par la pharmacopée et par les autorités de santé publiques chargées de délivrer les autorisations de mise sur le marché des médicaments.

L'agent A) mottant rend difficile le broyage de la forme médicamenteuse solide et massive

10 et ne permet pas d'obtenir une forme pulvérulente propre à l'administration par aspiration nasale.

L'agent B) viscosifiant rend le PA difficilement extractible de la forme médicamenteuse, prévenant ainsi le mésusage. Par ailleurs, B) rend difficile voire impossible son injection par voie parentérale.

15

Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne toutes les formes médicamenteuses orales, solides, unitaires ou divisées, à libération immédiate ou prolongée, 20 empêchant le mésusage du médicament, en particulier du PA qu'il contient, aussi bien par injection (parentérale) que par voie nasale ou orale.

Ces formes peuvent être, par exemple, des comprimés ou des gélules.

En complément ou en lieu et place de la combinaison des agents A) et B), 25 l'invention peut être caractérisée par au moins deux autres caractéristiques essentielles, ci-dessous détaillées.

De préférence, tout ou partie du PA de la forme médicamenteuse selon l'invention, est contenu dans des microparticules.

30

Comme autre obstacle au mésusage, en complément ou non des agents A) et B), la forme médicamenteuse selon l'invention comprend des billes insolubles, inertes, de diamètre moyen supérieur ou égal à 1,25 fois, de préférence 1,5 fois, et plus préférentiellement encore 2 fois, le diamètre moyen des microparticules de PA.

35 Ces billes insolubles, c'est à dire insolubles en milieu aqueux ou hydroalcoolique au sens de l'invention, sont incompressibles. Elles vont donc du fait de leur taille plus importante que celle des microparticules

renfermant le PA, supporter principalement les contraintes du broyage. Ainsi, les microparticules renfermant le PA seront préservées du broyage.

Suivant une caractéristique préférée de l'invention, l'agent mottant A) est 5 choisi parmi ceux aptes à faire en sorte, en cas de broyage de la forme médicamenteuse, que celle-ci se transforme en produit non-pulvérulent.

En effet, comme indiqué ci-dessus, le mésusage par inhalation nasale suppose que l'utilisateur broie la forme orale solide pour la transformer en 10 une poudre à priser.

En outre, un auteur de mésusage peut également chercher à extraire le PA par voie aqueuse et/ou alcoolique, pour le concentrer.

Partant de ces constats, les inventeurs ont fait ce raisonnement inventif, selon lequel il convenait de compliquer (voire d'empêcher) ces opérations 15 de broyage (ou toute autre traitement mécanique permettant de transformer un solide en poudre) et d'extraction en mettant en œuvre au moins agent mottant ayant pour fonction de transformer la forme médicamenteuse en produit non pulvérulent, par exemple en pâte visqueuse non manipulable, dès qu'on lui fait quitter son état solide massif.

20 La forme médicamenteuse contient ainsi au moins un agent A) hydrophobe (cire, huile). Si le médicament détourné est broyé (pour être pris en poudre), le composé hydrophobe joue le rôle d'un liant à sec. Le PA et les divers excipients forment un mélange ne peut pas être finement divisé (poudre lourde pâteuse) et empêche son aspiration par voie nasale.

25 De même, il est bien connu que l'extraction d'un composé à concentrer d'une pâte visqueuse est extrêmement difficile.

De manière plus préférée encore, l'agent mottant A) est choisi dans la classe des composés hydrophobes agissant comme agent liant à sec, de 30 préférence:

- dans le groupe comprenant les huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de palme, les huiles de ricin et les mélanges de tout ou partie de ces huiles; et/ou
- dans le groupe des cires, et plus préférentiellement encore dans le sous-groupe des cires comprenant les huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les bêhenates de glycérol, les huiles de ricin hydrogénées, les

5 tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les stéarates de glycérol, les macrogolglycérides d'acide laurique, les alcools cétyliques, les diisostéarates de polyglycyle, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les omégas 3 et les mélanges de tout ou partie de ces cires; et/ou
10 → dans le groupe des bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de théobroma, les beurres de cacao et les mélanges de tout ou partie de ces produits.

S'agissant de la quantité d'agent mottant A) susceptible d'être introduite dans la forme médicamenteuse selon l'invention, on prévoit par exemple une concentration allant de 1 à 90% poids/poids par rapport à la masse totale de la forme médicamenteuse.

C'est donc une caractéristique remarquable de la forme médicamenteuse selon l'invention, que de ne pas être transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale.

De préférence, l'agent viscosifiant B) est choisi parmi ceux aptes à rendre non injectable(s), le PA contenus dans la forme médicamenteuse.

25 La mise en œuvre de cet agent viscosifiant B) est plus spécialement (mais non limitativement) liée à un mésusage par injection parentérale du PA et des excipients d'une forme médicamenteuse.

En effet, l'auteur d'un tel mésusage doit transformer un produit solide en liquide injectable le plus concentré possible en PA stupéfiant. Comme expliqué supra, cela passe par une extraction aqueuse et/ou alcoolique. Le mésusage se poursuit par un remplissage d'une seringue avec le liquide obtenu, avant l'injection.

Dans ce contexte, l'idée originale des inventeurs a été de prévoir un agent viscosifiant, qui provoque dès lors qu'il est mis en contact avec un liquide une augmentation de la viscosité rendant impossible l'injection à l'aide d'une seringue. Cette forte viscosité empêche aussi bien le remplissage que la vidange de la seringue.

La forme médicamenteuse de l'invention contient au moins un agent B) avantageusement choisi parmi les polymères viscosifiants. Lorsque la forme médicamenteuse est mélangée avec un solvant (aqueux ou organique) le polymère B) participe à l'augmentation de la viscosité et/ou à 5 la gélification du milieu limitant, d'une part, la dissolution du PA et empêchant, d'autre part, la possibilité de prélever ou d'injecter la solution au moyen d'une seringue.

Il apparaît que, s'agissant de l'agent B) viscosifiant (à l'instar de l'agent 10 mottant A), le mécanisme faisant obstacle au mésusage par injection, est purement physico-chimique et par conséquent neutre pour l'utilisateur normal du médicament.

De préférence, l'agent B) viscosifiant est choisi dans les groupes de 15 polymères suivants :

- les polyacides acryliques, et/ou
- les polyalkylènes glycols (e.g. polyéthylène glycol), et/ou
- les polyvinylpyrrolidones, et/ou
- les gélatines, et/ou
- les pectines, et/ou
- 20 → les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe comprenant: l'alginate de sodium, les pectines, les guars, les xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et les dérivés de la cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose)
- 25 et leurs mélanges.

S'agissant de la quantité d'agent B) viscosifiant susceptible d'être introduite dans la forme médicamenteuse selon l'invention, on prévoit par exemple 30 une concentration allant de 1 à 90% poids/poids par rapport à la masse totale de la forme médicamenteuse.

C'est donc une caractéristique remarquable de la forme médicamenteuse selon l'invention, que de ne pas être transformable en une forme injectable.

35

Avantageusement, la forme médicamenteuse combine les agents A) et B), décrits ci-dessus pour prévenir le mésusage de façon adaptée à tout médicament et/ou à tout PA .

En résumé, l'emploi de A) et de B), dans la forme médicamenteuse selon l'invention, la rend non prisable et non injectable.

Il n'est pas possible de la transformer ni en poudre volatile, ni en liquide
5 concentré en PA pompage et expulsable à l'aide d'une seringue.

La nature multimicroparticulaire de la forme médicamenteuse et/ou la présence de billes insolubles inertes, contribue au résultat susvisé.

La forme médicamenteuse selon l'invention peut comprendre du PA à
10 libération immédiate et/ou du PA à libération modifiée.

De préférence, les billes insolubles neutres sont choisies dans le groupe de matériaux suivants: les celluloses et leurs dérivés insolubles, les résines polyméthacryliques et leurs dérivés, les silices, le talc, la semoule de blé,
15 la bentonite et leurs mélanges.

Comme précisé ci-dessus, les formes à libération modifiée de PA sont plus fortement dosées en PA que les formes à libération immédiate. Cela a généré, notamment de la part des toxicomanes, un mésusage consistant à broyer et/ou à mastiquer les formes à libération modifiée de PA, de façon à détruire les barrières prévues pour assurer la libération modifiée du PA et ainsi avoir accès à de plus fortes concentrations en PA stupéfiant.
20

Il convient de distinguer, d'une part, la mastication et, d'autre part, le
25 broyage.

Concernant la mastication, il y a lieu de souligner qu'elle peut être volontaire ou involontaire. En effet, certains patients souffrant d'invalidités -e.g. maladie de parkinson- ne sont pas aptes à respecter la posologie qui prescrit d'avaler sans croquer.
30

Pour remédier à cela, l'invention propose une forme multimicroparticulaire, dans laquelle les microparticules de PA ont un diamètre moyen réduit, pour échapper à la mastication.

Concernant le broyage, il constitue une étape nécessaire et cruciale lors du
35 détournement du médicament, quelque soit le mésusage, en préalable à l'extraction du PA.

Or, les caractéristiques propres à l'invention, à savoir combinaison A) et B), PA sous forme multimicroparticulaire et présence de billes insolubles

inertes de plus grand diamètre que les microparticules de PA, protègent ces dernières de toute forme efficace de broyage. Il n'est donc pas possible de libérer le PA hors des microcapsules ni de l'extraire.

5 Ainsi, la présente invention propose un premier mode particulier de mise en œuvre permettant de lutter efficacement contre le mésusage par mastication évoqué dans les paragraphes précédents.

Conformément à ce premier mode particulier de mise en œuvre, tout ou partie du PA de la forme médicamenteuse selon l'invention, est contenu 10 dans des microparticules.

La présente invention propose également un second mode particulier de mise en œuvre permettant de lutter efficacement contre le mésusage par broyage évoqué dans les paragraphes précédents.

Conformément à ce second mode particulier de mise en œuvre,

15 → tout ou partie du PA de la forme médicamenteuse selon l'invention, est contenu dans des microparticules,

→ la forme médicamenteuse comprend au moins un agent mottant A) et au moins un agent viscosifiant B),

20 → la forme médicamenteuse comprend des billes insolubles et inertes, telles que définies ci-dessus.

Cette forme "multimicroparticulaire" présente l'avantage de fournir une dose de PA dispersée dans une pluralité de microparticules, de sorte que l'accès au PA privé de ses barrières de libération modifiée, par broyage 25 et/ou mastication, est significativement restreint. En effet, un certain nombre des microparticules échappent à la destruction des moyens de libération modifiée du PA, du fait de leur très petite taille.

Dans le cas d'un comprimé matriciel dragéifié, il suffit de croquer le 30 comprimé pour mettre à jour le cœur contenant le PA puis de l'avaler. Dans le cas d'une forme divisée composée de nombreuses microparticules, il faut fracturer individuellement l'enrobage d'un grand nombre d'objets sphériques dont la taille (de l'ordre de grandeur des interstices dentaires) est telle qu'elle est d'une part difficile à croquer et que d'autre part le 35 phénomène naturel de salivation et de déglutition fait que les microparticules ont naturellement tendance à ne pas rester en bouche et à échapper à la mastication. Ce phénomène naturel peut être

avantageusement amplifié par l'adjonction d'excipients comme les sucres, les acidifiants et agents de sapidité par exemple.

Une caractéristique remarquable de la forme médicamenteuse selon 5 l'invention, est que l'extraction du PA par mastication et/ou broyage n'est pas efficace.

Encore une fois, cette dispersité microparticulaire préconisée par l'invention est de nature physico-chimique et ne peut donc pas avoir 10 d'effets néfastes à l'encontre des utilisateurs orthodoxes.

Suivant une disposition remarquable de l'invention, au moins une partie des microparticules de la forme médicamenteuse sont des microcapsules à libération modifiée de PA.

15 Ces microcapsules sont avantageusement constituées chacune d'un cœur comprenant du PA et d'un enrobage mono ou multicouche enveloppant le cœur et régissant la libération modifiée du PA.

De préférence, la forme médicamenteuse "multimicroparticulaire" selon 20 l'invention caractérisée en ce que les microparticules et/ou les microcapsules ont un diamètre moyen inférieur ou égal à 1000 µm, de préférence inférieur ou égal à 500 µm et plus préférentiellement de diamètre inférieur ou égal à 300 µm.

25 Le mésusage se caractérise pratiquement la plupart du temps par une nécessité de croquer le médicament et l'avaler ou encore le broyer plus finement pour se l'injecter ou le priser.

Judicieusement la forme médicamenteuse préférée sera donc présentée 30 sous forme divisée, le principe actif stupéfiant étant contenu dans un très grand nombre de microparticules de taille inférieure à 500 µm et de préférence inférieure à 300 µm . Sous cette forme le broyage de petits objets sphériques est plus difficile qu'un simple comprimé matriciel dragéifié, et il devient pratiquement impossible de les croquer

35

A titre d'exemples non limitatifs on peut indiquer que la présente invention :

- s'applique aux PA appartenant à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : amphétamines, analgésiques, anorexigènes, antalgiques, antidépresseurs, antiépileptiques, antimigraineux, antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques, benzodiazépines, hypnotiques, laxatifs, neuroleptiques, opiacés, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants.

5

- s'applique aux composés choisis parmi les composés suivants : méthylphénidate, Fentanyl, Alfentanyl Pentazocine, Péthidine ;

10

- Phénopéridine Rémifentanil, Sufentanil, Acétorphine
Acétylalphanéthylfentanyl Acétylméthadol Alfentanil Allylprodine
Alphacétylméthadol Alphaméprodine Alphaméthadol
Alphaméthylfentanyl Alpha-méthylthofentanyl Alphaprodine
Aniléridine atropine Benzéthidine Benzylmorphine Béta-

15

- hydroxyfentanyl Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl
Bétacétylméthadol Bétaméprodine Bétaméthadol Bétaprodine
Bezitramide buprénorphine Butyrate de dioxaphétyl Cannabis
Cétobémidone Clonitazène codéine Coca, Cocaïne Codoxime
Concentré de paille de pavot, Désomorphine Dextromoramide

20

- Diamppromide Diéthylthiambutène Difénoxine Dihydroétorphine
Dihydromorphine Diménoxadol Dimépheptanol Diméthylthiambutène
Diphénoxylate, Dipipanone Drotébanol Ecgonine éphédrine
Ethylméthylthiambutène Etonitazène Etorphine Etoxéridine Fentanyl
Furéthidine Héroïne Hydrocodone Hydromorphinol Hydromorphone

25

- Hydroxypéthidine Isométhadone Lévométhorphane, Lévoramamide
Lévophénacylmorphane Lévorphanol, meperidine Métazocine
Méthadone Méthyldésorphine Méthyldihydromorphine Méthyl-3-
thiofentanyl Méthyl-3-fentanyl Métodon Moramide Morphéridine
morphine MPPP Myrophine Nicomorphine Noracyméthadol

30

- Norlévorphanol Norméthadone Normorphine Norpipanone Opium
Oxycodone Oxymorphone Para-fluorofentanyl PEPAP Péthidine
Phénampromide Phénazocine Phénomorphane Phénopéridine
Piminodine Piritramide Proheptazine propanolol Propéridine
Racéméthorphane Racémoramide Racémorphane Rémidéfentanil,

35

- Sufentanil Thébacone Thébaïne Thiofentanyl Tilidine Trimépéridine
Acétyldihydrocodéine Codéine Dextropropoxyphène Dihydrocodéine
Ethylmorphine Nicocodine Nicodicodine Norcodéine Pholcodine
Propiram,

et leurs mélanges.

EXEMPLES

5 Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif de la présente invention. Ils ne constituent en aucun cas une limite des possibilités.

EXAMPLE 1 :

Dans cet exemple, c'est une forte viscosité de la solution résultant de la
10 dissolution des excipients d'un médicament détourné qui est visé. 450g de microparticules de placébos constitués de coeurs neutres de sucre, de diamètre compris entre 200 et 300 µm, sont pelliculées avec une solution S1 contenant 33,75g de polyvinylpyrrolidone (Kollidon 90F), 78,75g d'alginate de sodium et 1012,5g d'éthanol. 50g de ces microparticules sont
15 ensuite mélangées à 50g d'une cire à bas point de fusion (Gelucire 44/14). 250mg de ces microparticules sont délayés dans 1mL d'eau ajustée à 0,1M CaCl₂ et pH neutre. La solution résultante est trop visqueuse pour être injectée. La forme broyée est pâteuse (non pulvérulente).

20 EXAMPLE 2 :

50g des microparticules de l'exemple 1 sont mélangées à 50g d'une cire à bas point de fusion (Gelucire 44/14). On ajoute à cette préparation 50g de sphères de cellulose de diamètre compris entre 450 et 550 µm. Le broyage
25 au mortier de cette préparation conduit à une pâte non pulvérulente. L'observation microscopique montre que les particules de sucre ont résisté au broyage.

EXAMPLE 3 :

30 Dans cet exemple, une protection contre l'utilisation frauduleuse du médicament par voie nasale et injectable est visée. Pour cela, un mélange constitué de 100 mg de polyacide acrylique réticulé (Carbopol® 934P), de 160 mg de Diclofenac de sodium (à titre de principe actif modèle), de 100
35 mg de cire d'huile végétale hydrogénée (Lubritab®), de 10 mg de Stéarate de magnésium et 130 mg de lactose sont comprimés.

Le broyage à sec de ces constituants mène à une pâte cireuse non pulvérulente empêchant son aspiration par voie nasale. La mise en solution de ce comprimé conduit à une solution trop visqueuse pour être injectée.

REVENDICATIONS

-1- Forme médicamenteuse orale et solide, caractérisée en ce qu'elle comprend:

5 C) au moins un agent mottant,
 et
 D) au moins un agent viscosifiant;
de manière à éviter le mésusage.

10 -2- Forme médicamenteuse selon la revendication 1, caractérisée en ce que tout ou partie du PA de cette forme médicamenteuse, est contenu dans des microparticules.

15 -3- Forme médicamenteuse, en particulier selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend des billes insolubles inertes, de diamètre moyen supérieur ou égal à 1,25 fois, de préférence 1,5 fois, et plus préférentiellement encore 2 fois, le diamètre moyen des microparticules de PA.

20 -4- Forme médicamenteuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent mottant A) est choisi parmi ceux aptes à faire en sorte, en cas de broyage de la forme médicamenteuse, que celle-ci se transforme en produit non-pulvérulent.

25 -5- Forme médicamenteuse selon la revendication 1 ou 4, caractérisée en ce que l'agent mottant A) est choisi dans la classe des composés hydrophobes agissant comme agent liant à sec, de préférence:

30 → dans le groupe comprenant les huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de palme, les huiles de ricin et les mélanges de tout ou partie de ces huiles; et/ou
 → dans le groupe des cires, et plus préférentiellement encore dans le sous-groupe des cires comprenant les huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les bêhenates de glycérol, les huiles de ricin hydrogénées, les tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les stéarates de glycérol, les macrogolglycérides d'acide

laurique, les alcools cétyliques, les diisostéarates de polyglycyle, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les omégas 3 et les mélanges de tout ou partie de ces cires; et/ou

5 → dans le groupe des bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de théobroma, les beurres de cacao et les mélanges de tout ou partie de ces produits.

10 -6- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale.

15 -7- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent viscosifiant B) est choisi parmi ceux aptes à rendre non injectable, le PA contenu dans la forme médicamenteuse.

20 -8- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'agent viscosifiant B) est choisi dans les groupes de polymères suivants :

25 → les polyacides acryliques et leurs dérivés, et/ou
→ les polyalkylènes glycols (e.g. polyéthylène glycol), et/ou
→ les polyvinylpyrrolidones, et/ou
→ les gélatines, et/ou
30 → les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe comprenant: l'alginate de sodium, les pectines, les guars, les xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et les dérivés de la cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose),
et leurs mélanges.

35 -9- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une forme injectable.

-10- Forme médicamenteuse selon la revendication 3, caractérisée en ce que les billes insolubles neutres sont choisies dans le groupe de matériaux

suivants: les celluloses et leurs dérivés insolubles, les résines polyméthacryliques et leurs dérivés, les silices, le talc, la semoule de blé, la bentonite et leurs mélanges.

- 5 -11- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend du PA à libération immédiate et/ou du PA à libération modifiée.
- 10 -12- Forme médicamenteuse selon les revendications 3 et 11, caractérisée en ce qu'au moins une partie des microparticules sont des microcapsules à libération modifiée de PA.
- 15 -13- Forme médicamenteuse selon la revendication 2 ou 12, caractérisée en ce que les microparticules ou les microcapsules ont un diamètre moyen inférieur ou égal à 1000 µm, de préférence inférieur ou égal à 500 µm et plus préférentiellement de diamètre inférieur ou égal à 300 µm.
- 20 -14- Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extraction du PA par mastication et/ou broyage n'est pas efficace.
- 25 -15- Forme médicamenteuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : amphétamines, analgésiques, anorexigènes, antalgiques, antidépresseurs, antiépileptiques, antimigraineux, antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques, benzodiazépines, hypnotiques, laxatifs, neuroleptiques, opiacés, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants.
- 30 -16- Forme médicamenteuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre est choisi parmi les composés suivants:
méthylphénidate, Fentanyl, Alfentanyl Pentazocine, Péthidine ;
Phénopéridine Rémifentanil, Sufentanil, Acétorphine
- 35 Acétylalphanéthylfentanyl Acétylméthadol Alfentanil Allylprodine
Alphacétylméthadol Alphanéprodine Alphanéthadol Alphanéthylfentanyl
Alpha-méthylthofentanyl Alphaprodine Aniléridine atropine Benzéthidine
Benzylmorphine Béta-hydroxyfentanyl Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl

Bétacétylméthadol Bétaméprodine Bétaméthadol Bétaprodine Bezitramide
buprénorphine Butyrate de dioxaphétyl Cannabis Cétobémidone Clonitazène
codéine Coca, Cocaïne Codoxime Concentré de paille de pavot,
Désmorphine Dextromoramide Diamppromide Diéthylthiambutène
5 Difénoxine Dihydroétorphine Dihydromorphine Diménoxadol Dimépheptanol
Diméthylthiambutène Diphénoxylate, Dipipanone Drotébanol Ecgonine
éphédrine Ethylméthylthiambutène Etonitazène Etorphine Etoxéridine
Fentanyl Furéthidine Héroïne Hydrocodone Hydromorphinol
Hydromorphone Hydroxypéthidine Isométhadone Lévométhorphane,
10 Lévoramamide Lévophénacylmorphane Lévorphanol, meperidine
Métazocine Méthadone Méthyldésorphine Méthyldihydromorphine Méthyl-
3-thiofentanyl Méthyl-3-fentanyl Métodon Moramide Morphéridine
morphine MPPP Myrophine Nicomorphine Noracyméthadol Norlévorphanol
Norméthadone Normorphine Norpipanone Opium Oxycodone Oxymorphone
15 Para-fluorofentanyl PEPAP Péthidine Phénampromide Phénazocine
Phénomorphane Phénopéridine Piminodine Piritramide Proheptazine
propanolol Propéridine Racéméthorphane Racémoramide Racémorphane
Rémifentanil, Sufentanil Thébacone Thébaïne Thiofentanyl Tilidine
Trimépéridine
20 Acétyldihydrocodéine Codéine Dextropropoxyphène Dihydrocodéine
Ethylmorphine Nicocodine Nicodicodine Norcodéine Pholcodine Propiram,
et leurs mélanges.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/050969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/16

A61K9/20

A61K47/44

A61K47/32

A61K47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 198 769 A (FOREST LABORATORIES, INC) 22 October 1986 (1986-10-22) claim 1 column 3, line 35 - line 42 column 3, line 43 - line 51 column 3, line 30 - line 34	1,4-9, 11,14,15
Y	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER ET AL) 24 January 1978 (1978-01-24) abstract column 1, paragraph 3 column 1, line 66 - column 2, line 24	1-16
Y	US 6 309 668 B1 (BASTIN RICHARD JAMES ET AL) 30 October 2001 (2001-10-30) abstract column 1, line 44 - line 51 column 2, paragraph 1	1-16
	-/-	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

22 February 2006

01/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giacobbe, S

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2005/050969

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>WO 2005/016314 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH) 24 February 2005 (2005-02-24)</p> <p>page 3, paragraph 1</p> <p>page 4, paragraph 2 – page 8, paragraph 2</p> <p>page 8, last paragraph</p> <p>page 9, paragraph 3</p> <p>page 9, last paragraph</p> <p>page 10, paragraph 3</p> <p>page 10, paragraph 6</p> <p>page 13, last paragraph</p> <p>page 15, paragraph 1</p> <p>page 16, paragraph 1</p> <p>claims 1,3,4,8,18</p> <p>-----</p>	1,4-11, 14-16
P,X	<p>WO 2005/016313 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH) 24 February 2005 (2005-02-24)</p> <p>page 3, paragraph 1</p> <p>page 4, paragraph 3 – page 8, paragraph 3</p> <p>page 8, last paragraph</p> <p>page 10, last paragraph</p> <p>page 14, paragraph 3</p> <p>page 15, paragraph 2</p> <p>page 16, paragraph 1</p> <p>-----</p>	1,4-11, 14-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/050969

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0198769	A	22-10-1986	NONE		
US 4070494	A	24-01-1978	BE	843865 A1	07-01-1977
			CA	1064397 A1	16-10-1979
			DE	2530563 A1	27-01-1977
			FR	2361914 A1	17-03-1978
			GB	1517480 A	12-07-1978
			JP	52010415 A	26-01-1977
US 6309668	B1	30-10-2001	AT	177630 T	15-04-1999
			AU	696005 B2	27-08-1998
			AU	1461695 A	21-08-1995
			CA	2182508 A1	10-08-1995
			CZ	9602260 A3	15-01-1997
			DE	69508385 D1	22-04-1999
			DE	69508385 T2	26-08-1999
			DK	742711 T3	11-10-1999
			EP	0742711 A1	20-11-1996
			ES	2132626 T3	16-08-1999
			FI	963025 A	31-07-1996
			WO	9520947 A1	10-08-1995
			GR	3029734 T3	30-06-1999
			HU	74903 A2	28-03-1997
			IL	112501 A	13-08-2000
			JP	9508410 T	26-08-1997
			NO	963202 A	30-09-1996
			NZ	278643 A	19-12-1997
			PL	315709 A1	25-11-1996
			ZA	9500800 A	01-08-1996
WO 2005016314	A	24-02-2005	DE	10336400 A1	24-03-2005
			US	2005031546 A1	10-02-2005
WO 2005016313	A	24-02-2005	NONE		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°

PCT/FR2005/050969

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

A61K9/16 A61K9/20

A61K47/44

A61K47/32

A61K47/36

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 198 769 A (FOREST LABORATORIES, INC) 22 octobre 1986 (1986-10-22) revendication 1 colonne 3, ligne 35 - ligne 42 colonne 3, ligne 43 - ligne 51 colonne 3, ligne 30 - ligne 34	1, 4-9, 11, 14, 15
Y	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER ET AL) 24 janvier 1978 (1978-01-24) abrégé colonne 1, alinéa 3 colonne 1, ligne 66 - colonne 2, ligne 24	1-16
Y	US 6 309 668 B1 (BASTIN RICHARD JAMES ET AL) 30 octobre 2001 (2001-10-30) abrégé colonne 1, ligne 44 - ligne 51 colonne 2, alinéa 1	1-16
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
22 février 2006	01/03/2006
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Giacobbe, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/050969

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO 2005/016314 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH) 24 février 2005 (2005-02-24) page 3, alinéa 1 page 4, alinéa 2 – page 8, alinéa 2 page 8, dernier alinéa page 9, alinéa 3 page 9, dernier alinéa page 10, alinéa 3 page 10, alinéa 6 page 13, dernier alinéa page 15, alinéa 1 page 16, alinéa 1 revendications 1,3,4,8,18	1,4-11, 14-16
P,X	WO 2005/016313 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH) 24 février 2005 (2005-02-24) page 3, alinéa 1 page 4, alinéa 3 – page 8, alinéa 3 page 8, dernier alinéa page 10, dernier alinéa page 14, alinéa 3 page 15, alinéa 2 page 16, alinéa 1	1,4-11, 14-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2005/050969

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0198769	A	22-10-1986	AUCUN		
US 4070494	A	24-01-1978	BE	843865 A1	07-01-1977
			CA	1064397 A1	16-10-1979
			DE	2530563 A1	27-01-1977
			FR	2361914 A1	17-03-1978
			GB	1517480 A	12-07-1978
			JP	52010415 A	26-01-1977
US 6309668	B1	30-10-2001	AT	177630 T	15-04-1999
			AU	696005 B2	27-08-1998
			AU	1461695 A	21-08-1995
			CA	2182508 A1	10-08-1995
			CZ	9602260 A3	15-01-1997
			DE	69508385 D1	22-04-1999
			DE	69508385 T2	26-08-1999
			DK	742711 T3	11-10-1999
			EP	0742711 A1	20-11-1996
			ES	2132626 T3	16-08-1999
			FI	963025 A	31-07-1996
			WO	9520947 A1	10-08-1995
			GR	3029734 T3	30-06-1999
			HU	74903 A2	28-03-1997
			IL	112501 A	13-08-2000
			JP	9508410 T	26-08-1997
			NO	963202 A	30-09-1996
			NZ	278643 A	19-12-1997
			PL	315709 A1	25-11-1996
			ZA	9500800 A	01-08-1996
WO 2005016314	A	24-02-2005	DE	10336400 A1	24-03-2005
			US	2005031546 A1	10-02-2005
WO 2005016313	A	24-02-2005	AUCUN		